

**3.2002**10. vuosikerta
10 årgången
10th Annual volume**Pääkirjoitus**

Hannes Wahlroos	3	Lääkealan uusia tuulia
Jussi Holmalahti Veijo Saano	4	Geneeriset lääkevalmisteet
Riitta Lassila	7	Uudet vai vanhat lääkkeet tromboosin ehkäisyyn?
Juhani Juntunen	10	Mikä vikana alkoholipolitiikassa?

Uutta lääkkeitä

Pirkko Paakkari	12	NO, mitä siitä?
	14	Levofloksasiinisilmätipat
	15	Bimatoprostisilmätipat
	16	Crampiton-valmiste siirretty reseptille
	16	H. R. Nevanlinna -mitali Lääkelaitokselle
	17	Lääkelautakunta ja eläinlääkelautakunta asetettu

Lääkkeen käyttö

Ulla Närhi	18	Freonilla vai ilman?
------------------	-----------	----------------------

Rohdosvalmisteista

Anna-Liisa Enkovaara	19	Inkiväärin juuri
----------------------------	-----------	------------------

Lehden artikkelien otsikot löytyvät aiheittain ryhmiteltyinä Lääkelaitoksen kotisivulta www.nam.fi tai www.laake-laitos.fi kohdassa Julkaisut ja lomakkeet – TABU. Aihekohtaisessa hakemistossa ovat mukana artikkelit ensimmäisestä numerosta (1,93) lähtien. Vuodesta 2000 lähtien lehdet ovat kotisivuilla pdf-muodossa.



Hannes Wahlroos

YLIJOHTAJA
Lääkelaitos

Lääkealan uusia tuulia

Harvoin on alati kehittyvällä lääkealallakaan niin monenlaisia muutostuulia yhtäaikaaisesti puhaltelemassa kuin tämän kesän alkaessa. Suomessa lääkelainsäädännön muutokset johtavat syksyn kuluessa laajaan asetuksen ja viranomaismääräysten uudistamiseen. Tällöin saavat lopullisen muotonsa muun muassa paljon keskustelua herättäneet lääkkeiden markkinointimääräykset, yksityishenkilöiden lääkkeiden maahantuontirajoitukset ja monet muut yksityiskohdat, joista on tähän asti määrätty pelkästään Lääkelaitoksen määräyksillä.

Perustuslaki edellyttää nykyään uudenlaista tarkkuutta, kun kysymyksessä on kansalaisten tai elinkeinonharjoittajien toiminnan sääntely. Valtuuksien on oltava kunossa, määräysten on oltava oikealla tasolla ja viranomaisten toimivallan rajat riittävän selvästi määriteltyjä. Toivottavasti tässä päästään hyvään lopputulokseen nyt kun sosiaali- ja terveysministeriöstä tulee keskeinen toimija lääkevalvonnan norminantajana ja valmistelijana. Lääkelaitoksen rooli täsmentyy käytännön lääkevalvonassa.

Toinen merkittävä kotimainen hanke on sosiaali- ja terveysministeriössä valmisteltava oleva lääkepolitiikka. Voidaan arvella, että lääkepoliittiset linjaukset olisivat syksyllä yleisessä keskustelussa. Lääkepolitiikan, kuten muidenkin alojen poliittisten linjausten, tulisi näyttää suuntaa tulevaan kehitykseen.

Lääkepolitiikan aikaansaamiselle on monia hyviä syitä. Lääkelaitoksen näkökulmasta niitä ovat esimerkiksi lääketurvallisuuden ja lääkkeiden saatavuuden turvaaminen, Suomen tavoitteet ja profiili lääkealan EU-toimintaan osallistumisessa sekä apteekkitoiminnan peruslähtökohtien määrittely. Kaikkien lääkehuollon toimijoiden on helpompi toimia kun tiedetään, mihin suuntaan asioita halutaan ohjata ja kehittää. Tämä on tärkeää etenkin silloin kun tuuliviirejä asetellaan myös terveyspolitiikan ulkopuolelta käsin.

Muutostuulet puhaltelevat myös EU:ssa. Euroopan parlamentissa ja ministerineuvostossa käsitellään komission viime vuonna tekemää lääkelainsäädännön uudistusehdotusta. Terveystieteiden ja kansalaisten kannalta muutokset voivat näkyä esimerkiksi nopeampana uusien lääkkeiden markkinoille tulona ja reseptilääkkeitä koskevan informaation lisääntymisenä myös kuluttajien suuntaan. Näiden uudistusten toteutuminen jää kuitenkin nähtäväksi pitkällisen lainsäädäntöprosessin kuluessa.

EU:n lääkepolitiikassa tapahtuu muutakin. Vastikään valmistui ns. *G10 Medicines* -raportti (<http://pharmacos.eudra.org/>). Siinä etsittiin komissaarien Erkki Liikenen (Yritystoiminta ja tietoyhteiskunta) ja David Byrne (Terveys- ja kuluttaja-asiat) johdolla uusia keinoja EU:n lääketeollisuuden innovaatioiden ja kilpailukykyyn edistämiseksi. Kansanterveyden ja sosiaaliturvan näkökulmat olivat myös vahvasti esillä. Loppuraportin ehdotukset kattavat lähes kaiken olennaisen lääkealalta: lääketeollisuuden kilpailukyky, lääkevalvonta, IT-teknologian hyväksikäyttö, hintavalvonta ja lääkekorvausjärjestelmät, geneeriset lääkevalmisteet, itsehoitolääkkeet, lääkkeiden suhteellinen arvo ja kustannustehokkuus, tutkimustyön verkostoiminen, insentiivien kehittäminen, potilasinformaation parantaminen ja EU:n laajentumisen huomioon ottaminen. Joihinkin näistä asioista on puututtu jo edellä mainitussa komission uudistusehdotuksessa.

Osa G10-raportin ehdotuksista on selvästi EU:n jäsenmaiden toimivallan piirissä. Tällaisia ehdotuksia ovat esimerkiksi lääkekorvausjärjestelmien soveltaminen ja geneeristen lääkkeiden määräämisen ja toimittamisen edistäminen. Tässä suhteessa on mielenkiintoista, että näihin suuriin ja olennaisiin lääkepolitiikan kysymyksiin ei näytä EU:ssa kuuluvan lääkkeiden vähittäisjakelu. Suomalaisessa mediakeskustelussa asioiden tärkeysjärjestys näyttää usein kokonaan toisenlaiselta.



Jussi Holmalahti
FAT, JOHTAVA ERIKOISTUTKIJJA
Farmaseuttinen osasto



Veijo Saano
DOSENTTI, YLILÄÄKÄRI
Farmakologinen osasto

Lääkelaitos

Geneeriset lääkevalmisteet

Lääkevalmisteiden tehon, turvallisuuden ja laadun osoittaminen perustuu Euroopan unionissa yhteisesti sovittuihin periaatteisiin. Niitä sovelletaan yhtäläisesti niin alkuperäislääkkeisiin kuin niihin perustuviin rinnakkaisvalmisteisiin eli geneerisiin lääkevalmisteisiin. Rinnakkaisvalmisteen tulee sekä turvallisuuden että tehon osalta vastata aikaisemmin hyväksyttyä alkuperäisvalmistetta. Rinnakkaisvalmisteiden hyväksyntä perustuu valmisteen biologisen samanarvoisuuden osoittamiseen alkuperäisvalmisteseen nähden sekä farmaseuttisen laadun arviointiin.

Samaa lääkeainetta sisältävät lääkevalmisteet voivat olla markkinoilla eri kauppanimillä. Alkuperäisvalmiste on lääkkeen kehittäneen yrityksen toimesta tai luvalla markkinoitu lääkevalmiste. Alkuperäisvalmisteseen perustuen voidaan dokumentaatio- ja patenttisuojaan umpeuduttua myöntää myyntilupia vastaaville rinnakkaisvalmisteille eli geneerisille lääkevalmisteille. Näiden lisäksi markkinoilla voi olla samanaikaisesti ns. rinnakkaistuontivalmisteita (taulukko 1).

Geneerisiä valmisteita koskevat viranomaisten vaatimukset ovat oleellisilta osiltaan yhtenevät alkuperäisvalmisteseen kohdistettavien vaatimusten kanssa (taulukko 2.).

Alkuperäisvalmisteen hyväksymisen yhteydessä arvioidaan lääkkeen tehon, turvallisuuden ja laadun osoittamiseksi esitetty tutkimustieto. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen valmistajan velvollisuus on pitää kaikki lääkevalmisteseen liittyvä tieto ajan tasalla. Uusi tieto

arvioidaan alkuperäisvalmisteen osalta viiden vuoden välein myyntiluvan uudistamisen yhteydessä.

Uuden geneerisen lääkevalmisteen myyntiluvan hyväksymisen edellytyksenä on alkuperäisvalmistelle Suomessa myönnetty myyntilupa, johon kaikki uudesta valmisteesta esitetty tehoon ja turvallisuuteen liittyvä tieto pääosin perustuu.

Geneeriset lääkevalmisteet ovat alkuperäisvalmisteen perusteella kehitettyjä lääkevalmisteita, joiden teho, turvallisuus ja laatu varmistetaan myyntilupaa myönnettäessä

Uutta vaikuttavaa ainetta sisältävät lääkevalmisteet, samoin kuin kaikki uudet tutkimukseen perustuvat innovatiiviset keksinnöt, ovat keksimisensä jälkeen kansainvälisen patenttisuojaan alaisia tuotteita. Dokumentaatio- ja patenttisuoja antaa alkuperäislääkkeen kehittäjälle tietyksi ajankaksoksi yksinoikeuden tuottamaansa tutkimustietoon ja siten mahdol-

lisuuden saada takaisin valmisteen kehittämiseen sijoittamansa pääoma. Lääkevalmisteen dokumentaatio- ja patenttisuoja rauettua markkinat ovat avoimet geneerisille valmisteille.

Alkuperäisvalmisteseen verrattuna geneerinen lääkevalmiste sisältää saman määrän lääkeainetta samassa lääkemuodossa ja lääke annetaan potilaalle samaa antoreittiä käyttäen. Geneerisen lääkevalmisteen tulee olla yhtä tehokas ja turvallinen kuin vastaava alkuperäisvalmiste.

Geneerisen lääkevalmisteen hyväksikäytettävyys on sama kuin alkuperäisvalmisteen

Alkuperäisvalmisteilta vaadittavat lääketutkimukset tehdään tavallisesti sadoille, joskus tuhansille potilaille. Nämä alkuperäisvalmisteella suoritettavat kliiniset lääketutkimukset ja kokemus lääkevalmisteen käytöstä osoittavat lääkeaineen tehon ja

Taulukko 1. Alkuperäisvalmisteseen ja rinnakkaisvalmisteen liittyviä termejä.

Alkuperäisvalmiste

Alkuperäisvalmisteella tarkoitetaan vaikuttavan lääkeaineen kehittäjän tai tämän oikeuttaman tahon markkinoille tuomaa lääkevalmistetta.

Rinnakkaisvalmiste eli geneerinen lääkevalmiste

Rinnakkaisvalmisteella tarkoitetaan lääkevalmistetta, joka sisältää samaa vaikuttavaa lääkeainetta kuin alkuperäisvalmiste ja jonka vahvuus ja lääkemuoto ovat samat kuin vastaavassa alkuperäisvalmisteessä.

Rinnakkaistuontivalmiste

Lääkevalmiste, joka on tuotu maahan muun kuin Suomessa jo kaupan olevan valmisteen maahantuojaan toimesta.

Taulukko 2. Alkuperäisvalmisteelle ja rinnakkaisvalmisteelle on asetettu samat viranomaisvaatimukset

VIRANOMAISVAATIMUKSET	ALKUPERÄIS- VALMISTE	RINNAKKAIS- VALMISTE
Prekliiniset tutkimukset vaikuttavan aineen farmakologiasta ja toksikologiasta.	✓	*
Kliiniset tutkimukset valmisteen tarkoituksenmukaisuudesta ehdotetussa hoitokäytössä.	✓	*
Tutkimukset, jotka osoittavat uudet valmisteet biologisesti samanarvoisiksi alkuperäisvalmisteen kanssa muutettaessa alkuperäisvalmisteen koostumusta tai haettaessa myyntilupaa uudelle rinnakkaisvalmisteelle.	✓	✓
Viranomaisen hyväksyy lääkevalmisteen valmisteyhteenvedon, pakkausselosteen ja pakkauksien myyntipäällysmarkinnat.	✓	✓
Viranomaisen edellyttää kaikilta lääkkeiden valmistajilta lääketehdassoikeuksia, joilla varmistetaan hyvien tuotantotapojen noudattaminen lääkkeiden valmistuksessa.	✓	✓
Lääkevalmistajan kyky tuottaa lääkevalmistetta arvioidaan aina valmistekohtaisesti. Valmistukseen ja säilyvyyteen liittyvien tietojen perusteella jokaiselle lääkevalmisteelle määritellään laatuvaatimukset. Laatuvaatimuksien avulla varmistetaan lääkevalmisteen laadun hyväksyttävyys koko valmisteen kestoajan.	✓	✓
Viranomaisen hyväksyy lääkevalmisteessa käytettävät lääkeaineet, apuaineet ja pakkausmateriaalit ennen myyntiluvan myöntämistä.	✓	✓
Viranomaisen valvoo lääkevalmisteen laatua koko markkinoilla olon ajan.	✓	✓
Viranomaisen tarkastaa säännöllisesti lääkkeen valmistajan tuotantotilat.	✓	✓
Myyntiluvan haltijan tulee hyväksyttää lääkevalmisteessa tapahtuvat merkittävät muutokset viranomaisella ennen niiden toteuttamista.	✓	✓
Myyntiluvan haltijan tulee ilmoittaa lääkevalmisteen tuotevirheet viranomaiselle ja ryhtyä tarpeellisiin toimenpiteisiin.	✓	✓
Myyntiluvan haltijan tulee raportoida tietoonsa tulleet haittavaikutukset viranomaiselle.	✓	✓

*Perustuu alkuperäisvalmisteesta saatuaan tietoon

turvallisuuden pitkäaikaiskäytössä.

Uudelta geneeriseltä lääkevalmisteelta ei edellytetä alkuperäislääkevalmisteella tehtyjen kliinisten lääketutkimusten toistamista. Vaatimukset näiden laajojen potilas- ja eläinkokeiden uusinnasta voidaan katsoa epäeettiseksi ja laajan lääkeaineeseen liittyvän tutkimustiedon perusteella tarpeettomiksi.

Geneerisen lääkevalmisteen hyväksyttävyyden edellytyksenä on samanlaisuus alkuperäisvalmisteen kanssa lääkeaineen määrän, lääkemuodon ja lääkkeen antoreitin suhteen. Näiden perusedellytyksien täytyessä geneerisen lääkevalmisteen osalta tulee lisäksi osoittaa vertailevin hyötyosuustutkimuksin lääkevalmisteen biologinen samanarvoisuus verrattuna alkuperäisvalmisteeseen.

Biologinen samanarvoisuus voidaan osoittaa kliinisellä lääketutkimuksella. Suoritettaessa tutkimus rinnan alkuperäisvalmisteella ja tutkittavalla lääkevalmisteella saadaan luotettava kuva rinnakkaisvalmis-

teen ominaisuuksista. Lääkevalmisteen biologisen samanarvoisuuden edellytys on molemmista lääkevalmisteista potilaan verenkiertoon imeytyvän lääkeaineen määrän (mitattuna AUC-suureella) samanlaisuus ja joissakin tapauksissa myös imeytymisnopeuden (t_{max}) ja lääkeaineen huippupitoisuuden (C_{max})

tasavertaisuus alkuperäisvalmisteen kanssa.

Geneeristen lääkkeiden laatu arvioidaan samoin kuin alkuperäisvalmisteiden laatu

Geneeristen lääkevalmisteiden farmaseuttisen laadun arvioinnissa

Kahta lääkevalmistetta pidetään biologisesti samanarvoisina ja yleensä keskenään vaihtokelpoisina, jos niiden pitoisuus-aikaprofiilit vertailevassa imeytymistutkimuksessa ovat niin samanlaiset, ettei ole odotettavissa eroja tehossa tai haittavaikutuksissa. Näiden tutkimuksien perusteella esitetään imeytymisen määrää ja nopeutta kuvaaville muuttujille 90 %:n luottamusvälit. Lääkevalmisteiden on sovittu olevan bioekvivalentteja, jos uuden valmisteen populaatiokeskiarvo ei eroa enempää kuin 20 % vertailuvalmisteen populaatiokeskiarvosta eli esimerkiksi suhteellisen hyötyosuuden 90 %:n luottamusväli logaritminmuunnetuille arvoille on 0,8–1,25.

Se, että ± 20 %:n ero lääkkeen annoksessa tai lääkeaineen pitoisuudessa elimistössä ei yleensä aiheuta kliinisesti merkitsevää tehoeroa, pohjautuu perusfarmakologiseen reseptoriteoriaan, massavaikutuksen lakiin ja annosvasteen käsitteeseen. Lääkkeen teho on suhteessa pitoisuuden tai annoksen logaritmiin (*log dose-response curve*), jolloin vaikutuksen kaksinkertaistaminen edellyttää annoksen tai pitoisuuden kymmenkertaistamista ja annoksen kaksinkertaistaminen lisää vaikutusta vain 30 %.

noudatetaan samoja periaatteita kuin uusien innovatiivisten alkuperäisvalmisteiden arvioinnissa. Esitettävät tiedot eroavat lähinnä vaikuttavan aineen tietojen osalta. Lääkevalmistajan tulee osoittaa lääkeaineen laadun yhdenmukaisuus verrattuna kansainvälisesti hyväksyttyihin laatustandardeihin (Ph. Eur.) tai niiden puuttuessa alkuperäisvalmisteen sisältämän lääkeaineen laatuun. Itse lääkeaineen lisäksi jokaisen lääkevalmisteen tuotekehitys, tuotantomenetelmät, käytetyt apuaineet ja pakkausmateriaalit, lopputuotteen laatuvaatimukset sekä lopputuotteella tehty säilyvyystutkimukset arvioidaan voimassa olevien EU-ohjeiden mukaisesti.

Alkuperäisvalmisteen ja sen perusteella valmistetun geneerisen valmisteen farmaseuttinen samanarvoisuus osoitetaan myös *in vitro* -laboratoriokokein, joissa tutkitaan oleellisten valmisteen tehoon ja turvallisuuteen liittyvien ominaisuuksien vastaavuus. Oraalisten sekä ihon tai esimerkiksi hengitysteiden kautta otettavien lääkevalmisteiden tärkeimpänä laatuvaatimuksena voidaan pitää lääkeaineen vapautumista lääkevalmisteesta ja lääkeaineen imeytymistä verenkiertoon tai pääsyä vaikutuspaikalle. Suoraan verenkiertoon annettavien lääkevalmisteiden turvallisuuteen liittyvät laatuvaatimukset ovat erityisen tärkeitä.

Geneerisen lääkevalmisteen laadulle asetetut vaatimukset ovat yhteneviä tai joissain tapauksessa jopa tiukempia kuin alkuperäisvalmisteiden vaatimukset. Usein lääkevalmisteilta edellytettävät laatuvaatimukset ovat muuttuneet vuosien varrella, minkä takia uudelle geneeriselle lääkevalmisteelle asetettavat laatuvaatimukset voivat olla jopa tiukemmat kuin vastaavan alkuperäisvalmisteen laatuvaatimukset.

Lääkkeiden valmistusta ja markkinointia koskevat vaatimukset ovat samat alkuperäisvalmisteilla ja rinnakkaisvalmisteilla

Lääkelaitos Suomessa, samoin kuin lääkevalvontaviranomaiset kaikkialla EU-maissa, valvoo lääkevalmistusta ja kaikkia markkinoilla olevia lääkevalmisteita. Jokainen lääketehdas on hyväksymisestään saakka säännöllisen tarkastustoiminnan pii-

rissä. Valvontatehtävässään viranomaiset voivat keskeyttää lääkkeen markkinoinnin tai jopa vetää lääkkeen pois markkinoilta, jos lääkkeen valmistuksessa tai laadussa havaitaan potilaan turvallisuuden vaarantavia poikkeamia.

Geneerisen lääkevalmisteen tiedot perustuvat alkuperäisvalmisteen tietoihin

Alkuperäisvalmiste ja rinnakkaisvalmiste pohjautuvat samoihin kliinisiin lääketutkimuksiin ja muihin lääkkeen elinkaaren aikana kirjattuihin tietoihin. Geneerisestä lääkevalmisteesta esitettävän lääkeinformaation tulee olla asiasisällöltään vastaava kuin alkuperäisvalmisteen esitetty. Tämä näkyy lääkevalmisteen valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa, joiden tiedot mm. käyttöaiheista, annostuksesta ja haittavaikutuksista ovat sisällöltään yhtenevät alkuperäisen ja geneerisen lääkevalmisteen välillä.

Lääkkeiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä ja turvallisuudesta tulee jatkuvasti myös uutta tietoa. Tämä tieto tulee yleensä ensin alkuperäisvalmisteista. Siksi alkuperäisvalmisteiden valmisteyhteenvedoissa voi olla seikkoja, jotka vasta myöhemmin tulevat myös geneeristen valmisteiden lääkeinformaatioteksteihin. Uusien geneeristen lääkevalmisteiden hyväksymisen yhteydessä joudutaan joskus myös perehtymään uuteen tutkimustietoon.

Geneeriset lääkevalmisteet ja vaihtokelpoisuus

Kuten edellä on esitetty, niin geneerisen lääkevalmisteen myyntilupahakemuksesta arvioidaan tehon, turvallisuuden ja laadun vastaavuus alkuperäislääkkeeseen verrattuna. Tähän perustuu lääkkeiden vaihdettavuus ja geneerinen substituoitio. Vaihto geneeriseen lääkevalmisteseen on useimmiten ongelmatonta, jos kyseessä on tavanomainen lääkemuoto (tabletti tai kapseli) tai kuuriluonteinen lääkitys. Näennäinen ero voi johtua esimerkiksi erivärisen tabletin potilaalle aiheuttamasta erilaisesta tehon odotuksesta. Tähän voidaan vaikuttaa lääkeneuvonnalla ja hyvällä potilas-lääkärisuhteella.

Vaihdettavuusongelmia voi ilmetä esimerkiksi depotvalmisteissa, lääkelaastareissa tai inhalaatiojauheissa. Lääkelaastarit voivat olla imeytymisen suhteen bioekvivalentteja, mutta niiden ihoa ärsyttävä ominaisuus voi olla erilainen tai uuden jauheinhalaattorin optimaalinen käyttö vaatii lisäopastusta laitteen käytössä ja inhalaatiotekniikassa.

Geneeristä substituuotiota soveltavissa maissa on käytössä listat keskenään vaihdettavista lääkevalmisteista.

Geneeriset lääkevalmisteet Euroopan unionin lääkepolitiikassa

Geneeristen lääkevalmisteiden määräämisen ja käytön edistäminen kuuluvat EU:n yhteisen lääkepolitiikan keskeiseen sisältöön. Niiden merkittävemmän roolin katsotaan edistävän lääkealan kilpailua ja alentavan jäsenvaltioiden lääkekustannuksia. Tähän perustuen Euroopan komission viime vuonna tekemä lakiehdotus (KOM(2001) 404 lopullinen, 26.11.2001), jossa haluttiin nopeuttaa ja helpottaa geneeristen lääkevalmisteiden markkinoille pääsyä, ei ollut yllätys. Geneeristen lääkkeiden määräämisen ja toimittamisen edistämistä korostetaan myös viime toukokuussa julkaistun komission G10-raportin ehdotuksissa.

Geneeristen lääkevalmisteiden markkinaosuudet eri maissa vaihtelevat suuresti. Kysymys on lähinnä terveydenhuollon kulttuurien ja käytäntöjen eroista sekä eri intressiryhmien välisestä vaikutusvallasta. Nykyinen suuntaus Euroopassa vie kehitystä kuitenkin kohti geneeristen lääkevalmisteiden lisääntyvää käyttöä.



Riitta Lassila

DOSENTTI

HYKS, Meilahden sairaala, hyyttymishäiriöt, sisätautien toimiala
Wihurin tutkimuslaitos

Uudet vai vanhat lääkkeet tromboosin ehkäisyyn?

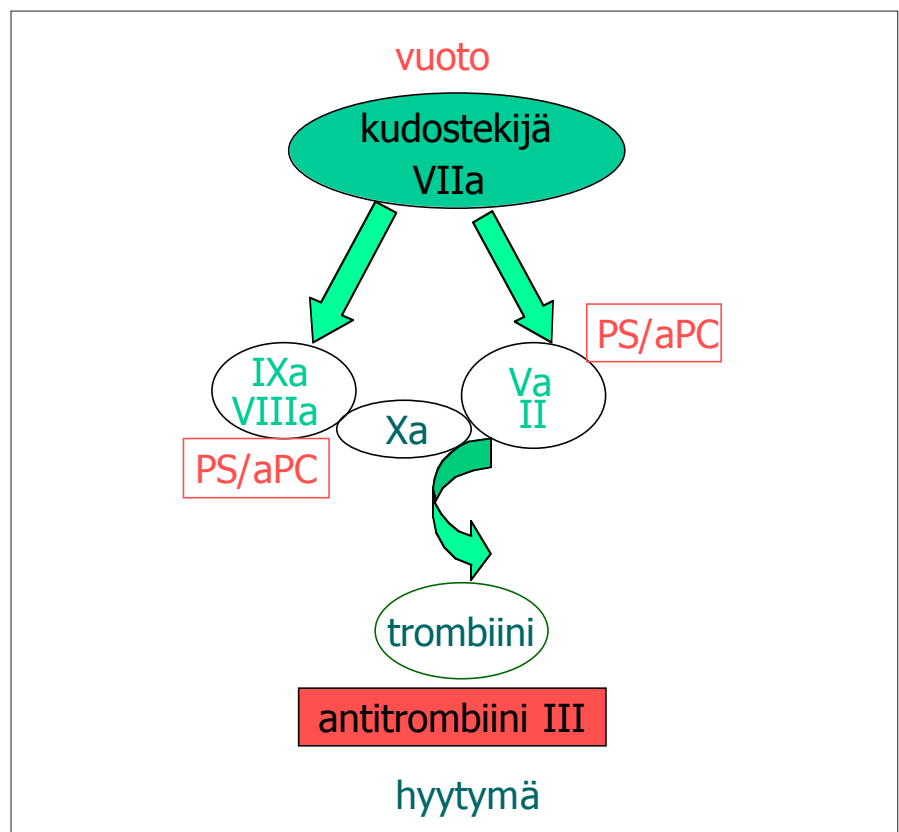
Valtimo- ja laskimotukoksen synty-mekanismit poikkeavat toisistaan. Valtimotukos saa alkunsa verihiutaleiden tarttuessa vaurioituneeseen valtimonseinämään. Laskimotukokset johtuvat usein veren hyytymistekijöitä säätelevien järjestelmien synnynnäisistä tai hankituista puutoksista. Nämä muodostuvat ongelmallisiksi veren lisääntyneelle hyytymiselle altistavissa tilanteissa, kuten raskauden, leikkauksen tai muun immobilisoivan sairauden aikana. Taustalla on tällöin huonontunut laskimopaluu tai suoranainen staa-si. Lisäksi raskauteen sekä ehkäisy-pillereihin, hormonikorvaushoittoon tai rintasyövän adjuvanttiterapiaan liittyy estrogeeni- ja progestiini-välitteisiä hyytymistä edistäviä ominaisuuksia. Pahanlaatuiset kasvaimet ja infektion yhteydessä aktivoituneet tulehdussolut erittävät veren hyytymistä kiihdyttäviä proteaaseja tai kudostekijää, joka on voimakas hyytymisjärjestelmän ulkoisen reitin aktivoija. Niinpä tulehdukseen liittyy lisääntynyt tukosvaara ja idio-paattisen tromboosin taustalta pal-jastuu noin 15 %:ssa tapauksista syöpä, yleensä muutaman kuukau-den kuluessa tukoksesta (1).

Valtimotukoksen aiheuttavien spesifisten hyytymisjärjestelmän häiriöiden merkitys fosfolipidivasta-aineoireyhtymää lukuun ottamatta on selvästi vähäisempi kuin laski-motukoksissa. Valtimotukoksen ris-kitekijöitä ovat lipidiaineenvaihdunnan häiriöt, verenpainetauti, tu-pakointi, stressi ja diabetes tai insu-liiniresistenssi, jotka edistävät valti-moseinämän ateroskleroosia ja akti-voivat verihiutaleiden toimintaa. Se-kä paikalliset suonenseinämän että

yleistyneet tulehdukselliset tilat li-säävät valtimotukosvaaraa. Toisaal-ta, jos henkilöllä on aterosklerootti-set valtimot ja trombofiliasta joh-tuva veren lisääntynyt hyytymisalt-tius, valtimotukokset ovat usein ta-vallista hankalahoitoisempia (2).

Trombofiliassa veren hyytymis-reaktio ylittää sen säätelyn kapasi-teetin (kuva 1). Jopa 70 %:lla laski-motukospotilaista tai toistuvia val-

timotukoksia sairastavista on jokin trombofilia (3). Sen yleisimpiä pe-rinnöllisiä syitä ovat mutaatiot hyy-tymistekijä V:n ja protrombiinin pe-rimässä. Hyytymistekijä V:n Lei-den-mutaatio selittää n. 20–30 % laskimotukosalttiudesta. Se johtaa aktivoidun proteiini C:n resistens-siin: proteiini C ei pysty tarttumaan vialliseen hyytymistekijä V:een, joka näin jatkaa kontrolloimatonta



Kuva 1. Veren hyytyminen ja sen säätely verihiutaleen tai vaurioituneen solun pinnalla. Kudostekijän paljastuminen kudosaauriossa käynnistää hyytymistapahtuman. Proteiini C:n aktiivinen muoto (aPC) yhdessä proteiini S:n (PS) kanssa on tärkeä fysiologinen hyytymisen jarruttaja. APC/PS-kompleksi inaktivoi hyytymistekijöitä V ja VIII. Hyytymistekijä V:n pistemutaatio (F V Leiden) aiheuttaa aPC-resistenssin. Aktiivinen proteiini C ei tartu hyytymistekijä V:een, ja trombiinin muodostus kiihtyy. Protrombiinin geenivirhe johtaa suureen protrombiinipitoisuuteen ja kiihtyneeseen protrombiinin muuttumiseen trombiiniksi.

trombiinin muodostusta. Suoranaiset puutokset hyyttymisen säätelijöiden, kuten antitrombiini III:n, proteiini C:n ja S:n, määrissä ovat harvinaisempia.

Vaikeissa infektioissa luonnollisten antikoagulanttien puute edeltää usein DIC (disseminoitu intravaskulaarinen koagulaatio) -komplikaatiota, joka selittää monielinvaurion synnyn. Myös munuaisten vajaatoiminnassa proteinurian myötä antitrombiinin määrä vähenee, ja tämä voi altistaa tukoksille. Hankinnainen fosfolipidivasta-aineoireyhtymä joko itsenäisenä, vaskuliittin tai infektiin, syöpään tai lääkeaineisiin liittyen selittää noin viidesosan laskimotukospotilaiden tukosalttiudesta. Homokysteinemia lisää veren hyyttymisalttiutta niin valtimoissa kuin laskimoissakin. Se on erityisen yleinen vitamiinien B₆, B₁₂ tai foolihapon puutostiloissa iäkkäillä, tupakoivilla ja yleistynyttä aterosklero-

roosia sairastavilla potilailla. Vitamiinisubstituutiosta huolehtiminen on tärkeää tukosalttiilla potilailla (4). Em. patogeneettisten mekanismien selvittäminen auttaa tukostapumuksen ehkäisyyn käytettävän lääkeyhdistelmän valinnassa.

Antitromboottisen hoidon vaihtoehtoja

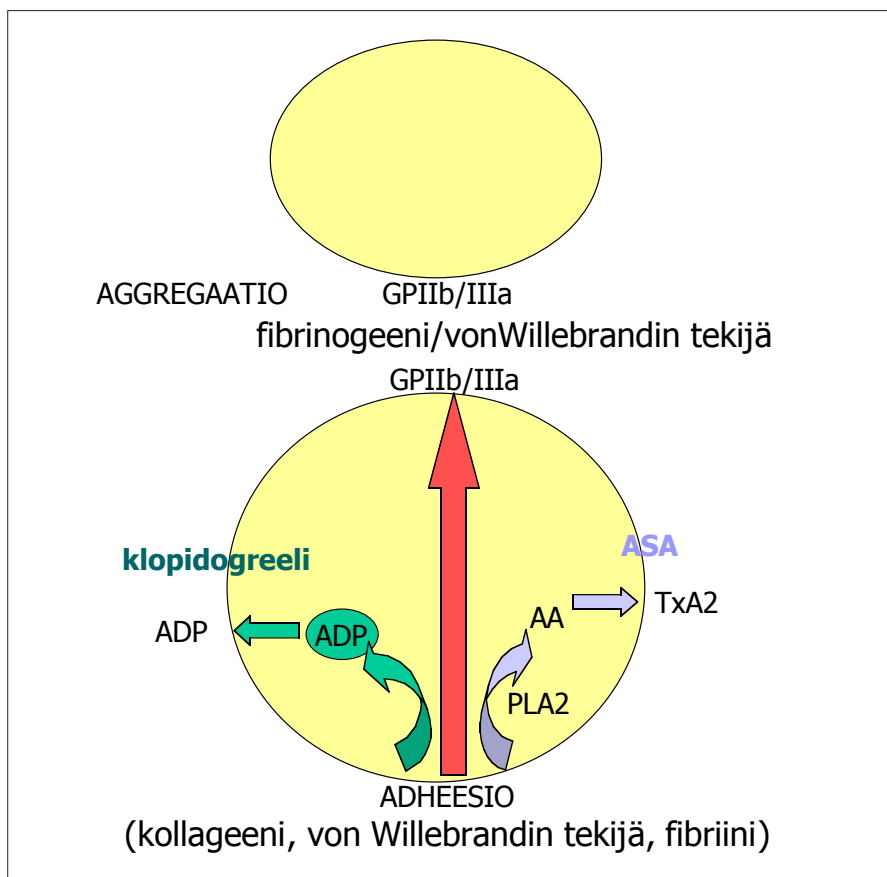
Verihiutaleen toiminnan estäjät, kuten asetyylisalisyylihappo (ASA, 50–325 mg) (kuva 2) ja klopido-greeli (75 mg) ovat tehokkaita valtimotukoksen uusiutumisen estossa aterotromboosin eri manifestaatioissa, sepel-, aivo- ja alaraajojen valtimoissa. Varfariini (INR-tavoite 2,0–3,0) ja pienimolekyylinen hepariini ovat parhaimmillaan laskimotukoksen estossa. Jos potilaalla on eteisvärinä ja/tai huonontunut vasemman kammion toiminta (EF alle 35%), varfariini (INR-tavoite

2,0–3,0) toimii, koska hyyttymä syntyy staasitilanteissa. Myös aortankaaresta embolisoituneet hyyttymät ovat seinämään kohdistuneiden pyörteisten virtausvoimien vuoksi samantyyppisiä, ja varfariini tehoaa näissäkin tilanteissa. Sama pätee tekoläpän lähettämiin embolioihin, mutta ne vaativat voimakkaampaa antikoagulaatiota (INR-tavoite 2,5–3,5). Tukosriskialttiilla potilailla hoitoon tulee lisätä vielä ASA (50–100 mg), koska verihäuteet aktivoituvat tekoläpän virtausolosuhteissa. Toisaalta tällöin vuoto-vaara suurenee erityisesti iäkkäillä potilailla, ja yhdistelmähoito edellyttää potilaan tarkkaa seurantaa (lääkeaineinteraktiot, INR, tromboosyyttiluku ja anemia).

Aterotromboosin primaaripreventiossa ASAA suositellaan käytettäväksi erityisen riskialttiilla henkilöillä 50–100 mg annoksella. Aikuistyyppin diabeetikko on tällainen. ASAn verihäute-estovaikutus saat- taan toisilla potilailla olla hyvinkin rajallinen, mutta osa vaikutuksesta välittyneekin tulehdusreaktion hillitsemisellä. Voidaankin kysyä, onko 50–100 mg:n annos riittävä, jos suonon seinämässä vallitsee voimakas tulehdusreaktio.

Uusi käytännön kannalta tärkeä löydös on, että ibuprofeenia (ja indometasiinia) ei pidä antaa ASAn kanssa, koska ASAn verihäuteita estävä vaikutus heikkenee merkittävästi (5). Ibuprofeeni näet kilpailee ASAn aiheuttamasta syklo-oksigenaasin (COX) asetylaatiosta. Toisaalta vuotoherkälle potilaalle voidaan kokeilla COX-2-selektiivisiä koksibeja kipulääkkeinä, koska niillä ei ole verihäuteen toimintaa huonontavaa vaikutusta.

Klopido-greeli, verihäuteen ADP-aktivaation estäjä, tulee ottaa käyttöön, jos potilas on ASA-allerginen tai ei muutoin siedä ASAA tai potilaan muut riskitekijät ovat kurissa ja ASasta huolimatta tulee aterotromboottinen tapahtuma. ASAA ja klopido-greeliä käytetään yhdessä 3–4 viikkoa valtimostenttauksen jäl-



Kuva 2. Verihäuteen aktivoituminen joko suonivaurioon tarttumisen tai aktivaatioreseptorien kautta johtaa ADP:n vapautumiseen alfa-granuloista. Lisäksi fosfolipaasin (PLA₂) toimesta solukalvoilta tai granuloista vapautuu arakidonihappoa (AA). Se muuttuu entsymaattisesti tromboksaaniksi (TxA₂). Entsyymi on COX-I, jonka ASA estää asetyloimalla sen pysyvästi. Klopido-greeli estää purinergistä P₂Y₁₂-reseptoria, joka välittää ADP:n käynnistämää aggregaatiota. ASAn ja klopido-greelin vaikutus kestää verihäuteessä koko sen eliniän, eli noin yhden viikon.

kihoitona estämään (sub)akuuttia verihyaliutalembolia. Epästabiiliin angina pectoriksen jälkeen ASAn ja klopidoorelin yhteiskäyttö keskimäärin 3 kk:n (- 1 v) seuranta-ajan kuluessa esti noin 20 % sepelvaltimotaudin tromboottisista tapahtumista verrattuna pelkkään ASAan (6).

Uusiutuva tukos

Jos tukos uusii asianmukaisesta INR-tasosta huolimatta, kyseessä on poikkeuksellinen tukosalttius, jossa syynä on kombinoitu synnynäinen ja/tai hankittu defekti. Usein taustalla on fosfolipidivasta-aineoireyhtymä, jossa tukokset uusivat vaikka varfariini on INR-tavoitealueella 2,5–3,5 ja ASAn on lisätty hoitoon. Tällainen potilas vaatii varfariinin tilalle tukosprofylaksiaan pysyvää subkutaanista pienimolekyylistä hepariinia. Syövässä, myös piilevissä, ilmenee hoitoresistenttia tukostaipumusta, ja käynnissä on tutkimuksia, joissa selvitetään jatkuvan pienimolekyyllisen hepariinihoidon vaikutusta tukosalttiuden lisäksi myös syövän etenemistä edistäviin mekanismeihin.

Tukosten ehkäisy

Tehokas tukosten ehkäisy on tärkeää, mutta silti esimerkiksi kirurgiaan liittyvän tukosalttiuden torjunnassa on paljon parantamisen varaa. Edelleen noin 25–45 % syvän laskimotukoksen tai keuhkoembolian sairastaneista potilaista on ollut kirurgisessa toimenpiteessä edeltävän kuukauden kuluessa (7). Ortopedia, laaja-alainen lantion tai mahan alueen syöpäkirurgia jopa laparoskooppinen toimenpide vaatii ehdottomasti tukosprofylaksiaa. Pitkäaikaisen profylaksian (4 viikkoa) hyöty on osoitettu erityisesti lonkan ja polven artroplastiassa ja syöpäkirurgiassa (8, 9).

Uusin tulokas tukosprofylaksiaan on pentasakkaridi fondaparinuksi, hepariinin pienin aktiivinen

yksikkö, joka tehostaa AT3:n toimintaa. Fondaparinuksi on selektiivinen hyyttymistekijä Xa:n estäjä, joka esti tukoksia kaksi kertaa tehokkaammin kuin klassinen enoksapariiniprofylaksia (1-pistoshoido 40 mg enoksapariinia potilaan painosta riippumatta) (10). Ennen fondaparinuksin käyttöönottoa kirurgisten yksiköiden tulisi suunnitella yleiset tukosprofylaksian periaatteet, koska profylaksian toteuttamisessa esiintyy edelleen puutteita.

Jatkossa on myös luvassa uusia trombiinestäjiä pitkäaikaiseen tukosprofylaksiaan varfariinin sijaan. Parhaillaan käynnissä olevissa III:n vaiheen tutkimuksissa arvioidaan suun kautta otettavan ksimelagatranin tehoa laskimotukoksen profylaksiaa, hoidossa ja eteisvärinään liittyvien tromboembolisten komplikaatioiden estossa. ASA-resistenttien potilaiden identifioiminen ja verihyaliutaleiden tarttumisseptoreita ja solukalvojen tukosalttiutta lisäävien ominaisuuksien tutkimus voivat tulevaisuudessa auttaa valtimotukoksien jälkeisen antitromboottisen hoidon suuntaamisesta.

Kirjallisuus

1. Otten H-MMB ja Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy. *Thromb Res* 2001;102:V187-V194
2. Räike P ym. Trombofilia ja vaikea ateroskleroosi. *Duodecim*, käsikirjoitus pääkirjoitukseksi, arvioitavana.
3. Rosendaal F. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73
4. Seligsohn U ja Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-1231.

5. Catella-Lawson F ym. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*, 2001;345:1809-1817

6. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators (CURE). Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

7. Nordström M ym. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992;232:155-160.

8. Bergqvist D ym.; The Enoxacan II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-980.

9. Bergqvist D ym. Low-molecular-weight heparin (enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med* 1996;335:696-700.

10. Bauer KA ym. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-10.



Juhani Juntunen

YLILÄÄKÄRI, LEL TYÖLÄKEKASSA

PROFESSORI, VAKUUTUSLÄÄKETIETEEN JA NEUROTOKSIKOLOGIAN DOSENTTI

NEUROLOGIAN ERIKOISLÄÄKÄRI, PÄIHDELÄÄKETIETEEN, VAKUUTUSLÄÄKETIETEEN JA LIIKENNELÄÄKETIETEEN ERITYISPÄTEVYYS

Mikä vikana alkoholipolitiikassa?

Päihteiden käyttö on suomalaisten pahin yksittäinen terveysuhka. Alkoholilla on suomalaisten valta-päihde. Alkoholijuomien kokonaiskulutus tilastoimaton kulutus mukaan luettuna oli vuonna 2001 noin 9,2 litraa absoluuttista alkoholia asukasta kohti ja se näyttää jatkuvasti kasvavan. Lähes 90 % suomalaisista käyttää alkoholia. Keskieurooppalainen viininjuontikulttuuri ei näytä korvaavan kotimaista humalahakuista alkoholinkäyttötapaamme vaan se on ilmeisesti tullut sen lisäksi. Pait-si suoranaisia terveysvaikutuksia näin laaja alkoholinkäyttö lisää myös ns. epäsuoria alkoholihaittoja, mm. ongelmia erilaisten lääkitysten ym. muiden yhteisvaikutusten muodossa.

Alkoholin suurkuluttajaksi voidaan määritellä henkilö, joka juo yli neljä ravintola-annosta alkoholia päivittäin. Suomessa tällaisia alkoholin suurkuluttajia on ehkä 300 000 ja suurin osa heistä on työelämässä mukana. Alkoholin suurkuluttajalla on normaaliin alkoholinkäyttäjään verrattuna kaksinkertainen määrä sairauspoissaoloja ja seitsenkertainen määrä lääkärissä käyntejä ja sairaalahoitopäiviä. Heillä on myös seitsenkertainen kuolleisuusriski verrattuna normaaliväestöön. Vuosittain noin 2500 henkilöä Suomessa kuolee alkoholinkäytön seurauksena. Alkoholimyrkytys on tavallisin myrkytyskuoleman syy Suomessa ja siihen menehtyy vuosittain noin 500 henkilöä. Tapaturmista ja väkivaltarikoksista merkittävä osa on alkoholin aiheuttamia.

Alkoholisairaudet

Varsinaiset alkoholisairaudet ovat laaja ryhmä alkoholinkäytöstä johtuvia sairauksia. Tunnetuimpia ovat hermoston alkoholisairaudet (dementia, Wernicke-Korsakoffin sairaus, pikkuaivorappeuma, polyneuropatia) ja ruoansulatuskanavan sairaudet (mahakatarri, maksatulehdus, maksakirroosi, haimatulehdus).

Alkoholi vaikuttaa myös verta muodostavaan kudokseen, immuunijärjestelmään sekä hormonaaliseen tasapainoon. Vuonna 2000 oli hoitoa vaativa alkoholisairaus noin 26 000 henkilöllä. Alkoholiriippuvuus eli alkoholismi yksittäisenä diagnoosina voidaan asettaa lähes kaikille alkoholisairauksia poteville.

Alkoholiriippuvuuden lääkehoito

Mikäli alkoholismiin olisi olemassa tehokas hoitomenetelmä, se olisi ajat sitten keksitty. Alkoholismi on krooninen uusiutuva tila, missä riippuvuuden taustalla on toleranssin kehittyminen ja pakonomainen tarve saada alkoholia. Enää ei juuri puhuta fyysisestä ja psyykkisestä riippuvuudesta, vaan mielihyvähäkköisestä käyttäytymisestä. Tämän käyttäytymisen säätelyssä tärkeää roolia näyttölee aivojen mielihyvakeskus, mesolimbis-hypotalaaminen dopamiinivälitteinen palkitsemis- ja mielihyväjärjestelmä, jonka tärkein anatominen osa on nucleus accumbens. Alkoholiriippuvuuden lääkehoito perustuu neurobiologiseen tietämykseen aivojen mielihyvakeskuksen toiminnasta: mielihyvässä tapahtuu voimakkaita neurokemiallisia muutoksia tässä keskuksessa ja

tähän vaikuttamalla voidaan vaikuttaa myös alkoholin kulutukseen.

Alkoholismin hoitomenetelmien kehitys sinänsä on viime vuosien aikana ollut nopeaa. Hoito perustuu erilaisiin toiminta- ja kognitiivis-behavioraalsiin terapiamalleihin, oheissairauksien ja vieroitusoireiden hoitoon sekä riippuvuuden lääkehoitoon. Ongelmana on niukka näyttöön perustuvan lääketieteen mukainen osoitus eri hoitomuotojen tehosta. Valvottu antabushoito on osoittautunut tehokkaaksi joidenkin henkilöiden kohdalla. Spesifisesti alkoholiriippuvuuteen kohdistuvia lääkkeitä ei vielä ole monia tarjolla: näistä naltreksoni, nalmefeeni ja akamprosaatti ovat useissa Euroopan maissa hyväksytyjä alkoholismin lääkkeitä. Myös syövän hoidon yhteydessä käytetyllä pahoinvointiläkkeellä ondansetronilla, joka on selektiivinen 5-HT₃-antagonisti on raportoitu olevan tehoa alkoholismin hoidossa.

Naltreksoni on opiaattiantagonisti, joka on monessa tutkimuksessa osoittautunut tehokkaaksi, paitsi kovien huumeiden vieroitushoidossa, myös alkoholismin hoidossa. Kansaneläkelaitoksen mukaan naltreksoni on alkoholiriippuvuuden hoidossa korvattavissa vain jos sitä

käytetään osana muuta hoitoa hyväksyttyin annoksin ja hyväksytyissä olosuhteissa. Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että naltreksoni yhdessä oppimisterapian kanssa vähentää retkahdusten määrää hoitoon motivoituneilla potilailla. Säännöllisen parin kuukauden hoidon jälkeen tarvittaessa otettava naltreksoni toimii myös alkoholihimon hillitsijänä kohtalaisen hyvin. Naltreksonihoitoon ei ole liittynyt kovin hankalia sivuvaikutuksia.

Tällä hetkellä varsinaisen alkoholismin lääkehoito on rajallinen. Ottaen huomioon neurobiologisen tutkimuksen nykyiset painoalueet ja tutkimusmenetelmien nopean kehittymisen on todennäköistä, että riippuvuuden hoitoon tarkoitettuja täsmälääkkeitä saadaan enemmän käyttöön muutaman vuoden sisällä.

Alkoholinkäytön aiheuttama työkyvyttömyys

Eräs alkoholin terveyshaittamittari on vuosittain alkoholisairauksien takia työkyvyttömyyseläkkeelle siirtyneiden määrä. Henkilöä voidaan pitää alkoholinkäyttönsä johdosta työkyvyttömänä, mikäli hänellä on alkoholista johtuvia elimellisiä sairauksia, joiden vuoksi hänen toimintakykynsä on pysyvästi alentunut, tai mikäli hänellä on alkoholinkäyttöön liittyviä toimintakykyä alentavia psykiatrisia sairauksia tai mikäli hänen alkoholiriippuvuutensa on muutoin niin vaikea, että on kohutuutonta edellyttää häneltä työhön palaamista. Henkilöä, joka ilman alkoholinkäyttöä olisi työkelpoinen, ei voida pitää työkyvyttömyyseläkkeeseen oikeutettuna. Tilastoluvut vuosilta 1994–1999 osoittavat, että alkoholista johtuvien työkyvyttömyyseläkkeiden määrä on tasaisesti kasvanut ollen nykyisellään noin 3,5 % kaikista työkyvyttömyyseläkkeis-

tä. Alkoholin todellinen osuus työkyvyttömyyseläkkeistä on tilastoitua suurempaa, koska alkoholisairaudet peittyvät usein muihin sairauksiin ja alkoholinkäyttöä salaillaan.

Alkoholi ja ammatti

Alkoholinkäytöllä ja ammatilla on mielenkiintoisia yhteyksiä. Eri eläkevakautusektoreista LEL Työeläkekassassa myönnettiin alkoholisairauseläkkeitä selvästi muita enemmän. LEL Työeläkekassa huolehtii rakennus-, metsä-, maatalous- ja satama-alojen työeläketurvasta. Kaikista LEL Työeläkekassassa v. 1999 myönnetyistä työkyvyttömyyseläkkeistä myönnettiin 11 % kokonaan tai osaksi alkoholisairauksien vuoksi. Alkoholin käytöstä johtuvat sairaudet ovat näin ollen merkittävä työkyvyttömyyseläkkeiden syy erityisesti LEL-aloilla. Toisaalta kyseisen eläkelaitoksen alkoholieläkkeistä suurin osa on ns. vapaakirjaeläkkeitä, mikä tarkoittaa sitä, että työntekijät ovat hakeutuneet LEL-aloille varsin myöhään ja mahdollisesti alkoholiongelmien takia.

Tilastot osoittavat, että myös alkoholiin liittyvä kuolleisuus on selvästi kohonnut erällä aloilla, esimerkiksi ravintolatyöntekijät, kalastajat ja lääkärit. Tämä kuolleisuus näyttää liittyvän mm. ammatilliseen liikkuvuuteen ja myös eräisiin muihin työperäisiin tekijöihin, kuten altistumiseen alifaattisille ja aromaattisille hiilivedyille ja muille liuottimille. Pohdittaessa ammatin ja alkoholinkulutuksen välisiä yhteyksiä tulee huomioida työntekijöiden valikoituvuus näihin ammatteihin, alkoholin saatavuus, työkuultuurit jne. Alkoholin terveyshaittojen tutkimisessa olisikin tärkeää entistä enemmän huomioida ammattiin liittyvät tekijät. Syysuhteiden osoittaminen tässä asiassa on vaikeata ja se vaatii

laaja-alaista ja monipuolista tutkimusta.

Miten hoidettaisiin alkoholi-ongelmaa yhteiskunnallisella tasolla?

Alkoholin suurkulutus muodostaa kansanterveydellisesti merkittävän terveyshaitan, joka käytettävissä olevien ennusteiden mukaan tulee jatkuvasti kasvamaan. Esim. EU:n edellyttämä alkoholiveron alentaminen tulee vaikuttamaan tähän suuntaan. Meillä on Suomessa ollut poikkeuksellisen hyvät mahdollisuudet monipuoliseen terveysviestintään. Työterveyshuoltomme ja terveyskeskusjärjestelmämme ovat maailman kattavimpia. Alkoholisairauksien opetusta on jo pitkään järjestetty myös yliopistotasolla. Päihdelääketieteen erityispätevyyksiä on myönnetty vuodesta 1994 lähtien ja meillä on verraten kattava päihdehuollon verkosto. Tietomme alkoholin terveyshaitoista on kasvanut eksponentiaalisesti, ja suomalainen alkoholitutkimus on maailman kärkeä.

Miksi alkoholihaitat kuitenkin lisääntyvät? Käytettävissä olevien keinojen tehottomuutta osoittaa mm. lääkärikunnan oma lisääntyvä alkoholinkulutus, joka toimii osaltaan esimerkkinä kansalaisille. Kollektiivin säätely on aiemmin osoittautunut tehokkaaksi: kieltolain aikana aleni alkoholiin liittyvien maksakirroosikuolemien määrä merkittävästi. Olisiko Turmiolan Tommi -tyyppinen valistus sittenkin parempi kuin nykyinen salliva asenne? Pallo on politiikoilla.

NO, mitä siitä?

Typpioksidin (NO), elimistön kaasumaisen välittäjäaineen vaikutuksia mm. tulehduskipulääkkeiden tehoon ja haittoihin, ihotauteihin ja keuhkojen toimintaan esiteltiin huhtikuussa Nitric oxide based drug therapy -kokouksessa (William Harvey Research Conferences 2002). Oheiset poiminnat kokouksen esityksistä kuvastavat tämänhetkisiä näkemyksiä ja tutkimuskohteita.

Typpioksidia tuottavaa entsyymiä (typpioksidisyntaasi, NOS) on ainakin kolme isoformia: verisuonien endoteelin eNOS, hermoston nNOS sekä makrofageissa ja tulehdussoluissa indusoituva iNOS.

Verenkiertoelimistössä eNOS ylläpitää vasodilaatiota ja estää verihiutaleiden aktivaatiota sekä solujen adheesiota verisuonen seinämään. Eläinmalleissa eNOS estää ateroskleroosin kehittymistä. Ateroskleroosia ja lukuisia kardiovaskulaarikomplikaatioita kehittyi eNOS-puutteisille hiirille, kun niitä ruokittiin ns. länsimaisella dieetillä (1). Endoteelin NOS:n puutteen esitetään altistavan myös diabetekselle (2).

Ääreishermostossa typpioksidi osallistuu kipuaistimuksen säätelyyn ja toimii NANC (*non-adrenergic non-cholinergic*)-välittäjäaineena. Aivoissa se vaikuttaa mm. verisuonien autoregulaatioon ja muistijäljen syntyyn, mutta toisaalta liika typpioksidi voi johtaa neurodegeneraatioon.

Typpioksidi kansantaudeissa

Typpioksidin välityksellä tapahtuva verisuonien laajeneminen on heikentynyt mm. verenpainetaudissa, diabeteksessa, hyperkolesterolemiaassa, munuaisten vajaatoiminnassa ja tupakoitsijoilla. Myös lieväkin systeeminen inflammaatio vähentää vasodilataatiota; esimerkiksi rokotuksen jälkeen on todettu selvä verisuonien relaksaation väheneminen.

Elimistössä esiintyvän endogeenisen NOS-estäjän, asymmetrisen di-

metyyliarginiinin (ADMA) pitoisuus on koholla mm. munuaisten vajaatoiminnan, hyperkolesterolemian, insuliiniresistenssin ja, itäsuomalaisilla miehillä todettuna, akuuttien koronaaritapahtumien yhteydessä (3-7). Selkäydinnesteen ADMA-pitoisuus vähenee ikääntyessä ja Alzheimer-potilailla se oli merkitsevästi pienempi kuin samanikäisillä kontrollihenkilöillä, mikä viittaa mahdolliseen yhteyteen keskushermoston lisääntyneen NO-tuotannon ja neurodegeneraation välillä (8).

Typpioksidi ihossa

Iho tuottaa typpioksidia sekä NOSin kautta että ei-entsyymaattisesti hien nitraatista. Se osallistuu solujen differentiaatioon ja kasvuun, haavojen paranemiseen ja ihon suojausmekanismien ylläpitoon, erityisesti mikrobien estoon (*in vitro* NO-herkkiä ovat mm. *Herpes simplex*, *Propionibacterium acnes* ja stafylokokit, mukaan lukien MRSA). Typpioksidia vapauttavalla voiteella on saatu tuloksia mm. jalkasienien ja ontelosyilien hoidossa pienissä kontrolloiduissa tutkimuksissa (9,10).

NOS yli-ilmentyy tulehduksellisissa ihotaudeissa ja kortikosteroidien anti-inflammatorinen vaikutus saattaa välittyä osin typpioksidin eston kautta. Typpioksidi osallistuu melanogeneesiin, ja yhdessä PGE₂:n kanssa auringossa palaneen ihon eryteeman syntyyn. Typpioksidin kaksinainen luonne näkyy myös ihossa, missä sillä on sekä sytoprotektiivisia että sytotoksisia vaikutuksia.

NOSin yli-ilmentymä näyttää mm. liittyvän keloidien syntyyn ja korreloivan ihotuumoreiden pahanlaatuisuuteen (11).

Hengitettävä typpioksidi

Hengitettävä typpioksidi on ollut kliinisessä käytössä noin kymmenen vuotta. Sitä on käytetty parantamaan kaasujen vaihtoa ja vähentämään keuhkoverisuonien supistustilaa keuhkoissa. Eniten näyttöä hyödyistä on vastasyntyneiden hengitysvaikeuksien ja pulmonaalihypertonian hoidossa, missä 15–20 ppm:n NO-inhalaatio on vähentänyt hengityslaitteeseen joutumista, joskaan ei kuolleisuutta (12). Hoito ei ole haitatonta: korkeat NO-pitoisuudet voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa, ja NO-inhalaation nopea lopettaminen voi johtaa hypoksemian ja pulmonaalihypertension pahenemiseen. Tutkimuksia inhaloidun typpioksidin pitkäaikaisvaikutuksista on meneillään.

Hengitettävää typpioksidia käytetään muissakin keuhkojen sairauksissa, mutta näyttöä hyödyistä ei ole. Vuoristotautiin liittyvä keuhkoödeema saattaa olla mahdollinen käyttöaihe. Korkealla vuoristossa asuvat henkilöt kehittävät keuhkoisaa enemmän typpioksidia kuin matalalla asuvat, mikä voi olla yksi keuhkoödeemalta suojaavista tekijöistä.

Mitä sildenafili tekee keuhkoissa?

Typpioksidi aktivoi guanylaattisyklaasia, joka tuottaa sileää lihasta re-

laksoivaa syklistä GMP:tä. Erektiohäiriöiden hoidossa tutuksi tullut sildenafili estää cGMP:tä hajottavaa fosfodiesteriäsi E₅-entsyymiä (PDE₅) ja näin voimistaa typpioksidin vaikutusta. PDE₅ on tärkeä tekijä keuhkoverisuonien kehityksessä ja niiden sileän lihaksen tonuksen säätelyssä. Sildenafilin on osoitettu alentavan keuhkojen pulmonaaliarteriapainetta ja keuhkoverisuonien vastusta ja lievittävän hypoksian aiheuttamaa pulmonaali hypertensiota hiirillä ja ihmisillä. Paras tulos on saatu yhdistämällä PD₅:n estäjä ja hengitettävä prostasykliinianalogi iloprosti (13).

Tulevaisuuden tulehduskipulääkkeitä – lisää typpioksidia?

Typpioksidia luovuttavat tulehduskipulääkkeet (NO-NSAID) ovat eläin- ja ihmistutkimuksissa aiheuttaneet vähemmän mahasuolikanavan vaurioita kuin vastaavat lääkeaineet ilman typpioksidia. Suojavaikutuksen arvioidaan johtuvan siitä, että muokosan verenkierto säilyy parempana ja leukosyyttien takertuminen verisuonien endoteeliin estyy. Lisäksi ulkuksen ja muiden haavojen paraneminen nopeutuu NO-lisän myötä, mikä saattaa johtua angiogeneesin lisääntymisestä ja mahdollisesti myös typpioksidin antibakteerisesta vaikutuksesta (14,15).

Toksisuuden vähenemisen lisäksi NO-luovuttaja saattaa lisätä tulehduskipulääkkeen analgeettista ja anti-inflammatorista tehoa. Liian iso annos typpioksidia voi kuitenkin lisätä mahasuolikanavaan kohdistuvaa toksisuutta, eivätkä kaikki NO-NSAID-yhdistelmät ole osoittautuneet yhtä hyviksi.

Vai vähemmän typpioksidia?

Tulehduksessa indusoituvan iNOSin yli-ilmentymä näkyy mm. tulehtuneissa nivelissä, ärtyneessä paksusuolella ja astmassa. On kehitetty selektiivisiä iNOSin estäjiä, joiden on ajateltu tarjoavan mahdollisuuksia, paitsi näiden tulehdusellisten tautien, myös mm. artriitin, aivokudoksen vaurioiden, migreenin, sepsiksen, multipeliskleroosin, siirränäisten hylkimisreaktion ja neuropaattisen kivun hoidossa sekä tuumorien kasvun estossa. Tulokset iNOS-estäjien hyödyistä ovat osin ristiriitaisia, sillä typpioksidisynteesin esto on joissakin tulehdusmalleissa ollut haitallista. Myös sepsiksen hoidossa vaste on ollut vaihteleva: eräs III vaiheen tutkimuksiin edennyt iNOS-estäjä paransi ennustetta pienellä annoksella, mutta huononsi sitä suurella annoksella. Typpioksidin vaikutusten kaksijakoisuus tuottaa muutenkin ongelmia – iNOSin estoon ja typpioksidin vähenemiseen liittyviä mahdollisia haittavaikutuksia ovat mm. heikentynyt immuunivaste, ateroskleroosi ja heikentynyt haavan paraneminen.

Kirjallisuus

1. Kuchlencordt ym. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoproteinE/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice. *Circulation* 2001;104:448-54
2. Scherrer U, Sartori C. Defective nitric oxide synthesis: a link between metabolic insulin resistance, sympathetic over-activity and cardiovascular morbidity. *Eur J Endocrinol* 2000;142:315-23
3. Zoccali C ym. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-7

4. Boger BH ym. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7
5. Stuhlinger MC ym. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002;287:1420-6
6. Valkonen VP ym. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001;358:2127-8
7. Vallance P. Importance of asymmetrical dimethylarginine in cardiovascular risk. *Lancet* 2001;358:2096-7
8. Abe T ym. Reduction in asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in the cerebrospinal fluid during aging and in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2001;312:177-9
9. Weller R ym. A randomized trial of acidified nitrite cream in the treatment of tinea pedis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:559-63
10. Ormerod AD ym. Molluscum contagiosum effectively treated with a topical acidified nitrite, nitric oxide liberating cream. *Br J Dermatol* 1999;141:1051-3
11. Massi D ym. Inducible nitric oxide synthase expression in benign and malignant cutaneous melanocytic lesions. *J Pathol* 2001;194:194-200
12. Clark RH ym. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med* 2000;342:469-74
13. Wilkens H ym. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-22
14. Wallace JL. Mechanisms of protection and healing: current knowledge and future research. *Am J Med* 2001;110 (Suppl 1):S19-23
15. Muscara MN, Wallace JL. Nitric oxide. V. Therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors. *Am J Physiol* 1999;276(6Pt 1):G1313-6

Levofloksasiini

Oftaquix 5 mg/ml silmätipat, Santen Oy, Suomi

Fluorokinoloneihin kuuluva levofloksasiinisilmätippa on tarkoitettu levofloksasiinille herkkien mikro-organismien aiheuttamien ulkoisten silmäinfektioiden paikallishoitoon 1-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille. Annostus on 1–2 tippaa tulehdukseseen silmään kahden tunnin välein hereilläoloaikana kahden ensimmäisen päivän ajan ja seuraavina kolmena päivänä neljä kertaa päivässä. Kuuri kestää yleensä 5 päivää. Yliherkkyys kinoloneille tai apuaineille on käytön vasta-aihe. Valmiste sisältää säilytysaineena bentsalkoniumkloridia.

Farmakologia

Levofloksasiini on raseemisen ofloksasiinin L-isomeeri. Bakteereihin vaikuttava osa sijaitsee pääasiallisesti L-isomeerissä. Herkkiä (≤ 2 mg/l), silmäinfektioita aiheuttavia bakteerilajeja ovat *Branhamella* (*Moraxella*) *catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*,

Neisseria gonorrhoeae, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stafylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ja *Streptococcus pyogenes* sekä *Chlamydia trachomatis*. *In vitro* -tutkimuksissa levofloksasiini tehosi erityisesti grampositiivisiin bakteereihin paremmin kuin ofloksasiini ja siprofloksasiini.

Neljän tunnin kuluttua lääkkeen tiputtamisesta keskimääräinen kynnelkalvon levofloksasiinipitoisuus oli 17 mikrog/ml. Viidellä koehenkilöllä kuudesta pitoisuus ylitti herkkyyden raja-arvon 2 mikrog/ml.

15 päivää kestäneen hoidon aikana korkeimmat plasmasta mitatut pitoisuudet ovat olleet noin 2 ng/ml, mikä on yli 1 000 kertaa pienempi pitoisuus kuin oraalisen levofloksasiinihoidon aikana.

Teho

Suurimmassa levofloksasiinia aktiivihoitoon vertaavassa tutkimuksessa

verrattiin levofloksasiini 5 mg/ml silmätippoja ofloksasiini 3 mg/ml tippoihin noin 400 potilaalla. Hoitoaika oli 5 vrk. Valmisteiden kliinisessä tehossa tai haitoissa ei ollut juurikaan eroa; yksi oireista, valonarkuus, lievittyi merkitsevästi paremmin levofloksasiinilla hoidetuilla. Levofloksasiinin bakteerieradikaatio oli parempi kuin ofloksasiinin.

Turvallisuus

Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja silmään rajoittuvia. Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat silmän kirvely ja näön hämärtyminen.

Raskauden ja imetyksen aikaista käyttöä ei suositella, koska fluorokinolonit saattavat aiheuttaa kehittyvien rustojen vaurioita.

Valmiste sisältää bentsalkoniumkloridia, joka voi aiheuttaa ärsytystä ja keratopatiaa sekä värjätä pehmeitä piilolaseja.

Silmäinfektioiden paikallishoitoon tarkoitettu levofloksasiini on raseemisen ofloksasiinin aktiivi L-isomeeri, jonka antibakteerinen teho *in vitro* on vähintään yhtä hyvä kuin ofloksasiinilla ja siprofloksasiinilla. Hoitoaika on yleensä 5 vrk, mikä on lyhyempi kuin lomefloksasiinin suositeltu kuurin pituus. Haitat ovat vähäisiä, yleisimpänä silmän kirvely.

Bimatoprosti

Lumigan 0,3 mg/ml silmätipat, Allergan Pharmaceuticals Ltd, Irlanti

Bimatoprosti on prostaglandiini-F2 α -analogi. Käyttöaihe on kohon-
neen silmänsisäisen paineen alenta-
minen potilailla, joilla on okulaari-
nen hypertensio tai avokulmaglau-
kooma ja jotka eivät siedä tai joille
ei riitä muu silmänsisäistä painetta
alentava lääkitys. Bimatoprostia voi
käyttää beetasalpaajien lisänä tai yk-
sinään niillä potilailla, joilla ei saada
riittävää vastetta tai jotka eivät siedä
ensisijaista hoitoa. Suositeltu annos
yli 18-vuotiaille on yksi tippa kerran
vuorokaudessa. Jos käytetään muita
silmatippoja, on niiden antovälin ol-
tava vähintään 5 minuuttia. Yliherk-
kyys bimatoprostille tai apuaineille
(mm. bentsalkoniumkloridi) on käy-
tön vasta-aihe.

Farmakologia

Muiden prostaglandiini-analogien eli
latanoprostin ja travoprostin tavoin
bimatoprosti alentaa silmänpainetta
lisäämällä kammionesteen poistu-
mista. Bimatoprosti ei vaikuta tun-
nettujen prostaglandiini-reseptorei-
den kautta, mutta sen sanotaan jäl-
jittelevän askettäin löydettyjen bio-
synteettisten prostamidien vaikutuk-
sia. Prostamidireseptorin rakennetta
ei ole määritetty.

Bimatoprosti imeytyy helposti
sarveiskalvon ja kovakalvon läpi.
Systeeminen altistus on vähäinen ei-
kä kumulaatiota tapahdu. Bimato-
prostin metaboliitit eliminoituvat
pääasiassa munuaisten kautta. Val-
mistetta ei ole tutkittu munuaisten
tai maksan vajaatoiminnan yhtey-
dessä, ja näiden potilaiden kohdalla
on noudatettava varovaisuutta.

Teho

Silmänpainetta alentava vaikutus al-
kaa n. 4 tunnin kuluttua kerta-an-
noksesta, on voimakkain 8–12 tun-
nin kuluttua ja säilyy vähintään 24
tuntia. Kliinisissä 6–12 kuukauden
tutkimuksissa bimatoprostin silmän-
painetta alentava vaikutus oli mer-
kitsevästi voimakkaampi kuin timo-
lolin (0,5 % silmätipat kaksi kertaa
vuorokaudessa) ja samanveroinen
kuin latanoprostin (0,005 % silmäti-
pat kerran päivässä) vaikutus.

Bimatoprostin ja timololin yh-
teiskäytössä todettiin additiivinen
silmänpainetta alentava vaikutus, jo-
ka oli samaa luokkaa latanoprosti-
timololiyhdistelmähoidon kanssa.
Yhteiskäyttöä muiden glaukooma-
lääkkeiden kuin beetasalpaajien
kanssa ei ole tutkittu.

Turvallisuus

Kliinisten tutkimusten noin 1 700
potilaan aineistossa yleisimpiä hai-
toja olivat silmien punoitus ja silmä-
ripsien kasvu, joita esiintyi enimmäk-
seen lähes puolella potilaista, sekä
silmiä kutina (enintään 14 %:lla).
Muita haittavaikutuksia (1–10
%:lla) ovat mm. silmän kuivuus,
kirvely, kipu, roskan tunne, värikal-
von värimuutokset, silmää ympäröi-
vän ihon pigmentaatio, päänsärky ja
verenpaineen nousu. Kaikkiaan hai-
tat arvioitiin lieviksi tai korkeintaan
kohtalaisiksi. Vajaa 9 % potilaista
keskeytti hoidon haittavaikutuksen
vuoksi.

Värikkäiden ja silmäripsien muu-
toksista on kerrottava potilaalle en-
nen hoidon aloittamista. Ei tiedetä,
korjautuvatko muutokset hoidon
päätyttyä.

Käyttöä raskauden ja imetyksen
aikana ei suositella.

Valmiste sisältää bentsalkonium-
kloridia, joka voi aiheuttaa ärsytystä
ja keratopatiaa sekä värjätä pehmei-
tä piilolaseja.

Bimatoprosti on latanoprostin ja travoprostin kaltainen silmänpainetta alentava, kerran vuorokaudessa sil-
matippoina annosteltava prostaglandiini johdos. Teho yksinään on parempi kuin 0,5 % timololilla kaksi
kertaa vuorokaudessa ja samanveroinen kuin latanoprostilla 0,005 % kerran vuorokaudessa annosteltuna.
Tavallisimpia haittavaikutuksia ovat silmän punoitus, ripsien kasvu ja silmän kutina. Kaikkiaan haittoja
esiintyy enemmän kuin beetasalpaajahoidon yhteydessä. Mahdollisesti pysyvistä silmien väriin ja ripsiin
kohdistuvista vaikutuksista on kerrottava potilaalle ennen hoidon aloittamista.

Crampiton-valmiste siirretty reseptille

Kiniiniä ja meprobamaattia sisältävä Crampiton-lääkevalmiste on saanut Suomessa myyntiluvan vuonna 1965 suonenvetokohtausten ennaltaehkäisyyn. Lisäksi sen käyttöaiheena on ollut ”levottomat jalat”. Crampitonia on aiemmin saanut toimittaa 10 tabletin pakkauksissa ilman lääkemääräystä. Lääkelaitos siirsi Crampitonin itsehoitovalmisteesta reseptivalmisteeksi kiniinin yliannoksiin liittyvien turvallisuusongelmien vuoksi. Lisäksi kiniinin käyttöön liittyy jo hoidossa tavallisesti käytetyillä annoksilla kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Kiniinin yliannon oireita ovat mm. pahoinvointi, oksentelu ja kuulohäiriöt. Kiniinin ylianto aiheuttaa usein myös näköhäiriöitä, joita on raportoitu yli 40 %:lla potilaista myrkytystapauksissa. Oireita ovat mm. näön sumentuminen, häiriöt värinäössä ja hämäränäössä, näkökentän kaventuminen ja täydellinen sokeus. Osalla potilaista näköhäiriöt jäävät pysyviksi. Vaarallisimmat äkilliseen myrkytykseen liittyvät oireet johtuvat kiniinin sydänvaikutuksista. Kiniini salpaa sydämen natrium- ja kaliumkanavia ja pidentää EKG:ssä QTc-aikaa, mikä altistaa vakaville kammioperäisille rytmihäiriöille.

Kiniinin käyttöön liittyy jo hoitoannoksillakin kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia. Se voi esimerkiksi aiheuttaa verihiu-
vasta-aineiden muodostumisen, minkä seurauksena kehittyy trombosytopenia. Kiniinin on kuvattu aiheuttavan yksittäistapauksissa
myös muita vakavia verenkuvamuutoksia. Kiniiniin liittyvien ongelmien lisäksi Crampiton-valmisteen sisältämä meprobamaatti voi
aiheuttaa riippuvuutta ja altistaa väärinkäytölle. Meprobamaattia käytettiin 1950- ja 1960-luvuilla yleisesti rauhoittavana ja tus-
kaisuutta poistavana lääkkeenä.

Crampiton-valmisteen reseptiehtoa muutettaessa poistettiin sen käyttöaiheista ”levottomat jalat”, koska lääkevalmisteen tehosta tähän käyttötarkoitukseen ei ole riittävää näyttöä.



H. R. Nevanlinna -mitali Lääkelaitokselle

Suomen Punainen Risti on myöntänyt H. R. Nevanlinna -mitalin Lääkelaitokselle ansiokkaasta työstä suomalaisten verivalmisteiden turvallisuuden parantamiseksi. Mitalin vastaanotti ylijohtaja Hannes Wahlroos Punaisen Ristin päivänä 8.5.2002 Helsingissä.

– Lääkelaitos on 1980-luvulta lähtien ollut valvomassa verestä valmistettujen veri- ja lääkevalmisteiden laatua sekä auttanut Veripalvelua tuotantotapojen kehittämisessä ja toiminnan korkean laadun ylläpitämisessä. Suomalaista veripalvelutoimintaa arvostetaan niin EU:ssa kuin muuallakin, SPR:n pääsihteeri Markku Niskala toteaa.

Kiitospuheessaan ylijohdaja Wahlroos mainitsi verenluovutuksen maksuttomuuden, kansallisen omavaraisuuden ja korkeatasoisen tieteelliseen näyttöön perustuvan veripalvelutoiminnan olevan arvoja, joiden edistämistä Lääkelaitoskin on halunnut tukea.

H. R. Nevanlinna -mitaleita on jaettu vuodesta 1988 lähtien merkittävästä työpanoksesta, yhteistyöstä tai tutkimuksista veripalvelutoiminnan hyväksi. Professori H. R. Nevanlinna johti Suomen Punaisen Ristin Veripalvelua laitoksen perustamisesta vuonna 1948 lähtien vuoteen 1988.

Lääkelautakunta ja eläinlautakunta asetettu

Sosiaali- ja terveysministeriön asettama Lääkelaitoksen lääkelautakunta ajalle 20.5.2002–30.4.2005.

	<i>Prof. Olavi Tokola, puheenjohtaja, Lääkelaitos</i> <i>Prof. Erkki Palva, varapuheenjohtaja, Lääkelaitos</i>
<i>Bioteknologian asiantuntemus</i>	<i>Dosentti Marikki Laiho, jäsen, Helsingin yliopisto, Haartman Instituutti</i> <i>Professori Jorma Keski-Oja, varajäsen, Helsingin yliopisto, Haartman Instituutti</i>
<i>Epämuodostumaopin asiantuntemus</i>	<i>Dosentti Aila Tiitinen, jäsen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri</i> <i>Dosentti Vilho Hiilesmaa, varajäsen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri</i>
<i>Farmakologian asiantuntemus</i>	<i>Professori Heikki Ruskoaho, jäsen, Oulun yliopisto</i> <i>Dosentti Arja Rautio, varajäsen, Oulun yliopisto</i>
<i>Farmasian asiantuntemus</i>	<i>Professori Jukka Mänkkönen, jäsen, Kuopion yliopisto</i> <i>Farmasian tohtori Riitta Andersin, varajäsen, Apteekki Medena</i>
<i>Sisätautiopin asiantuntemus</i>	<i>Lääketieteen ja kirurgian tohtori Sinikka Pohjola-Sintonen, jäsen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri</i> <i>Lääketieteen ja kirurgian tohtori Tapio Kuitunen, varajäsen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri</i>
<i>Yleislääketieteen asiantuntemus</i>	<i>Lääketieteen tohtori Merja Ahto, jäsen, Turun yliopisto</i> <i>Lääketieteen tohtori Taina Taskinen, varajäsen, Kiuruveden terveyskeskus</i>
<i>Tarttuvien tautien asiantuntemus</i>	<i>Dosentti Pentti Huovinen, jäsen, Kansanterveyslaitos</i> <i>Lääketieteen ja kirurgian tohtori Jaana Joensuu, varajäsen, Kansanterveyslaitos</i>
<i>Syöpätautien asiantuntemus</i>	<i>Dosentti Carl Blomqvist, jäsen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri</i> <i>Sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri Pekka Anttila, varajäsen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri</i>
<i>Lääkkeiden laadun arvioinnin asiantuntemus</i>	<i>Professori Liisa Turakka, jäsen, Lääkelaitos</i> <i>Johtava erikoistutkija Jussi Holmalahti, varajäsen, Lääkelaitos</i>

Sosiaali- ja terveysministeriön asettama Lääkelaitoksen eläinlääkelautakunta ajalle 1.5.2002–30.4.2005.

	<i>Professori Liisa Turakka, puheenjohtaja, Lääkelaitos</i> <i>Eläinlääkäri, dosentti Liisa Kaartinen, varapuheenjohtaja, Lääkelaitos</i>
<i>Eläinlääkejäämien asiantuntemus</i>	<i>Eläinlääkäri Anna-Liisa Myllyniemi, jäsen, Eläinlääkintä- ja elintarvikelaitos</i> <i>Proviisori Kaija-Leena Saraste, varajäsen, Elintarvikevirasto</i>
<i>Tuotantoeläinten lääkinnän asiantuntemus</i>	<i>Professori Satu Pyörälä, jäsen, Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta</i> <i>Professori Olli Peltoniemi, varajäsen, Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta</i>
<i>Eläinlääketieteellisen farmakologian asiantuntemus</i>	<i>Dosentti Outi Vainio, jäsen, Turun yliopisto, Koe-eläinkeskus</i> <i>Dosentti Raimo Pohjavirta, varajäsen, Kansanterveyslaitos, toksikologian laboratorio, Kuopio</i>
<i>Eläinlääkkeiden ympäristöturvallisuuden asiantuntemus</i>	<i>Yksikönpäällikkö Jukka Malm, jäsen, Suomen Ympäristökeskus</i> <i>Ylitarkastaja Virpi Virtanen, varajäsen, Suomen Ympäristökeskus</i>
<i>Pieneläinten lääkinnän asiantuntemus</i>	<i>Professori Anna-Kaisa Järvinen, jäsen, Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta</i> <i>Erikoiseläinlääkäri Anders Eriksson, varajäsen, Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva</i>
<i>Eläinlääketieteellisen immunologian asiantuntemus</i>	<i>Professori Liisa Sihvonen, jäsen, Eläinlääkintä- ja elintarvikelaitos</i> <i>Eläinlääkäri Miia Jakava-Viljanen, varajäsen, Eläinlääkintä- ja elintarvikelaitos</i>
<i>Hevosten lääkinnän asiantuntemus</i>	<i>Yliassistentti Marja Raekallio, jäsen, Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta</i> <i>Yliassistentti Olli Mäkelä, varajäsen, Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta</i>
<i>Eläinlääkkeiden laadun arvioinnin asiantuntemus</i>	<i>Johtava erikoistutkija Jussi Holmalahti, jäsen, Lääkelaitos</i> <i>Erikoistutkija Anna-Maija Autere, varajäsen, Lääkelaitos</i>

Freonilla vai ilman?

Hengitettävät lääkevalmisteet voidaan jakaa inhalaatiosumutteisiin, inhalaatiojauheisiin ja sumutintesteisiin. Inhalaatiosumutteet ovat nestemäisiä inhalaatiovalmisteita, joissa lääkeaine on pakattu paineistettuun annostuslaitteeseen. Valmisteet sisältävät ponneaineen, jonka avulla lääkeaine kuljetetaan keuhkoihin (1). Ponneaineina inhaloitavissa lääkesumutteissa on perinteisesti käytetty CFC-yhdisteitä eli freoneja. Freonit ovat ympäristön kannalta haitallisia yhdisteitä, jotka mm. tuhoavat voimakkaasti ilmakehän otsonikerrosta, minkä vuoksi niiden tuotannon ja kulutuksen rajoituksista sovittiin Montrealin sopimuksessa vuonna 1987 (2). Sopimuksen ulkopuolelle jäivät kuitenkin astman hoitoon käytettävät sumutteet, koska niiden käyttötarkoitusta pidettiin välttämättömänä ja niissä olevia ponneaineita vaikeasti korvattavina.

Nykyään lukuisille freoneja ponneaineena sisältäville inhalaatiosumutteille on saatavilla freonittomia vaihtoehtoja. Näissä uusissa inhalaatiosumutteissa ponneaineena käytetään vetyfluorihilivetyjä (HFA), esimerkiksi norfluraania. Ympäristö-

vaikutusten perusteella uusien HFA-ponneaineiden vaikutukset maailmanlaajuiseen ympäristön lämpenemiseen ovat freoniyhdisteitä pienemmät. Teollisuusmaat ovat kuitenkin lupautuneet luopumaan myös HFA-yhdisteiden käytöstä vuoteen 2020 mennessä.

Lääketehtaat ovat viime vuosina yhä enemmän kehittäneet lääkemuotoja, joissa lääkeaineen keuhkoputkiin kuljettamiseksi ei tarvita ponneaineita. Inhalaatiojauheissa lääkeaine on joko sellaisenaan tai sekoitettuna pieneen määrään inerttiä apuainetta (esim. laktoosia tai glukoosia) ja lääkeaine inhaloidaan keuhkoihin sisäänhengitysilman avulla. Lääkeaineen inhaloinnissa käytetään jauheannostelijaa (esimerkiksi Easyhaler, Turbohaler, Autohaler, Diskus tai Rotadisk).

Sumutintesteissä lääkeaine taas on liuoksessa, ja sisäänhengityksen yhteydessä lääkeaine sumutetaan apulaitteen avulla hengitysteihin.

Freoneja sisältävien inhalaatiosumutteiden myynti on vähentynyt huomattavasti 90-luvun puolestavälistä lähtien (kuva). Vuonna 1996 niiden myynnin osuus oli vielä yli

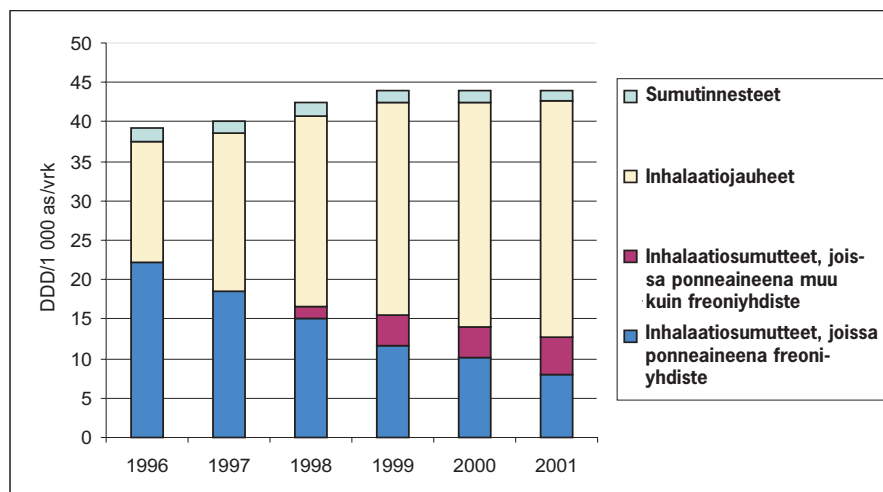
puolet kaikista hengitettävien astmalääkkeiden myynnistä. Vuonna 2001 tämä osuus oli noin 18 %. Viime vuonna freonittomien inhalaatiosumutteiden myynti oli 11 % kaikista inhaloitavista astmavalmisteista, eli freonittomia ja freonillisia sumutteita käytettiin miltei yhtä paljon.

Inhalaatiojauheiden osuus inhaloitavien valmisteiden kokonaismyynnistä on kasvanut runsaasti. Vuonna 1996 niiden osuus kokonaismyynnistä oli 39 %, mutta viime vuonna jo lähes 70 %.

Sumutintesteiden kulutus on vakiintunut pieneksi ja niitä käytetään pääasiassa sairaaloissa.

Lääkemuotojen perusteella arvioituna hengitettävien lääkevalmisteiden kulutuksen kehitys on ollut esimerkillistä: freonilliset ponnekaasut ovat yhä enemmän vaihtumassa freonittomiin. Jauhemuotoisia inhalaatiovalmisteita on viime vuosina tuotu markkinoille runsaasti ja niitä myös käytetään runsaasti. Tämäkin kehitys vaikuttaa hyvältä, koska lääkeaine jauhemaisena pääsee keuhkoputkiin tehokkaasti ja aiheuttaa vain vähän haittavaikutuksia (3).

Inhaloitavien astmalääkkeiden (R03A ja R03B) myynti Suomessa (vuoden 2001 tiedot alustavia).



Kirjallisuus

1. Jussi Holmalahti: Astmalääkkeiden uudet ponneaineet. TABU 1998:1;8-11
2. Turunen Merja: Astmalääkkeet ja otsonikerros. Suomen Lääkärilehti 1996:51;2404
3. Tari Haahtela: Freonit pois astman hoidosta. TABU 1998:1;6-7

Inkiväärin juuri

Inkivääri (Zingiber officinale) on trooppisten alueiden luonnonvarainen kasvi, jonka kukka muistuttaa orkideaa. Sen paksua juurakkoa on käytetty vuosisatoja eri puolilla maailmaa ruoan maustamiseen ja vatsavaivoihin (1).

Nykyään inkivääriä viljellään Aasiassa, Afrikassa ja Keski-Amerikassa. Sen juurakosta valmistetaan monenlaisia tuotteita, kuten hilloa, olutta, makeisia ja mausteita. Inkiväärin juurta sisältäviä rohdostuotteita markkinoidaan Euroopassa lähinnä pahoinvoinnin ja nivelvaivojen hoitoon.

Inkivääriä ei ole mainittu Lääkelaitoksen päätöksessä lääkeluettelosta, joten inkiväärin juurta sisältäviä valmisteita voi myydä elintarvikelain alaisina erityisvalmisteina ilman lääkkeellistä käyttöaihetta. Tällä hetkellä inkivääriä sisältäviä erityisvalmisteita markkinoidaan lain vastaisesti mm. pahoinvoinnin ja nivelvaivojen hoitoon. 1990-luvulla Suomessa oli kaupan inkivääriä sisältävä rohdosvalmiste, jonka käyttöaiheksi Lääkelaitos oli hyväksynyt matkapahoinvoinnin ehkäisy.

Teho

Inkiväärin juuriuutteella on tehty kymmenkunta kliinistä tutkimusta, joissa sen antiemeettistä tehoa on verrattu metoklopramiidiin tai lumevalmisteseen. Näitä tutkimuksia on analysoitu yhdessä systemaattisessa katsauksessa, johon hyväksyttiin kuusi kaksoissokkotutkimusta, joissa oli yhteensä noin 450 henkilöä (2). Kahdessa kolmesta tutkimuksesta, joissa rohdosta annettiin leikkauksen jälkeen, pahoinvointi lieveni saman verran kuin metoklopramiidia käytettäessä. Kolmannessa tutkimuksessa sama annos rohdosta näytti sen sijaan lisänneen pahoinvointia. Yksittäisten tutkimusten mukaan inkiväärin juuriuute näyttäisi lievittävän sekä merisairauden

(3) että syöpälääkkeiden aiheuttamaa pahoinvointia lumevalmistetta paremmin. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa rohdoksen antiemeettinen vaikutus oli kuitenkin selvästi heikompi kuin skopolamiinin (4).

Inkiväärin juuren nivelkipua lievittävää vaikutusta on selvitetty kahdessa tutkimuksessa. Toisessa tutkimuksessa rohdoksella ei todettu merkittävää vaikutusta 56 nivelrikkopotilaalla (5). Toisessa laadukkaassa, mutta lyhyessä tutkimuksessa inkiväärin ja galangan juuriuutteita sisältävä luontaistuote lievensi nivelrikkopotilaiden (n = 247) kipua ja aamujäykkyyttä kuuden viikon säännöllisen käytön jälkeen vähän mutta tilastollisesti merkittävästi enemmän kuin lume (6). Potilaiden elämänlaadussa ja lisäkipulääkkeiden käytössä ei ollut eroja inkivääri- eikä lumeryhmien välillä. Lähes 30 % inkiväärin juurta saaneista potilaista keskeytti tutkimuksen pääasiassa vatsavaivojen takia. Lumeryhmän potilaista 16 % keskeytti.

Tutkimuksessa (6) käytettiin teollisesti valmistettua ja konsentroitua inkivääriuutetta. Yksi kapseli sisälsi inkiväärin ja galangan juuriuutteita 255 mg, mikä vastaa 2 500–4 000 mg kuivattua inkiväärin juurta ja 500–1 500 mg kuivattua galangan juurta. Annostus oli yksi kapseli kahdesti päivässä vastaten noin 6 g inkiväärin juurta ja 2 g galangan juurta (*Alpinia galanga*), joka on inkiväärin sukuinen Aasiassa käytetty mauste.

Joissakin rohdoskirjoissa inkiväärin juurta suositetaan turvallisenä vaihtoehtona raskauden aikaisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon (7). Suositus perustuu alkuaan yh-

teen tutkimukseen, jossa 30 naiselle annettiin 1 000 mg kuivattua juurijauhetta päivässä neljän päivän ajan. Tässä tutkimuksessa rohdoksen todettiin lievittävän vaikeaa raskauden aikaista pahoinvointia ja oksentelua merkittävästi lumevalmisteseen verrattuna (8). Vuonna 2001 julkaistun tutkimuksen (n = 70) mukaan 1 000 mg juurijauhetta päivässä lievittää raskauden aikaista vaikeaa pahoinvointia merkittävästi lumevalmisteseen verrattuna (9). Myös Cochrane-yhteistyön julkaiseman katsauksen mukaan rohdos saattaa lievittää alkuraskauden pahoinvointia, vaikka tutkimusnäyttö onkin toistaiseksi vähäistä (10).

Turvallisuus

Inkiväärin juuren ei ole suositetuilla annoksilla ja lyhytaikaisessa käytössä todettu aiheuttaneen vakavia haittoja. Rohdos aiheuttaa usein mahasuolikanavan vaivoja, jotka johtuvat rohdoksen sisältämistä karvasaineista. Tutkimuksissa ja kirjallisuudessa ei ole kuvattu limakalvohaavaumia eikä ruoansulatuskanavan verenvuotoja.

Kahdesta positiivisesta tutkimustuloksesta huolimatta kaupallisten inkiväärin juurivalmisteiden käyttöä ei suositeta raskauden eikä imettämisen aikana, koska toistaiseksi ei ole riittävää näyttöä niiden turvallisuudesta (11,12). Rotilla tehdyissä kokeissa inkiväärin juuriteen on epäilty aiheuttavan keskenmenoja ja vaikuttavan sikiön kehitykseen (13).

Inkiväärin juurta sisältäviä valmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti veren hyytymistä estävien lääkkeiden eli antikoagulanttien kanssa.



Teoriassa inkivääri voi lisätä vuoto-
taipumusta, sillä rohdos saattaa voi-
mistaa lääkkeen hyyttymistä estävää
vaikutusta (14). Yhtään haittata-
pausta ei kuitenkaan ole julkaistu.

Inkiväärin juurta ei myöskään
tule käyttää leikkauksen jälkeisen
pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäi-
syyn tai hoitoon, koska rohdoksen
mahdollisia yhteisvaikutuksia leik-
kauksen aikana käytettävien lääk-
keiden kanssa ei ole selvitetty.

Kirjallisuus

1. Langner E, Greifengberg S, Gruenwald J. Ginger: History and use. *Adv Ther* 1998; 15: 25-44
2. Ernst E, Pittler MH. Efficacy of gin-
ger for nausea and vomiting: a systema-
tic review of randomized clinical trials.
Br J Anaesth 2000; 84: 367-37

3. Schmid R, Schick T, Steffen R, Tschopp A, Wilk T. Comparison of se-
ven commonly used agents for prophyla-
xis of seasickness. *J Travel Med* 1994; 1:
203-206

4. Stewart JJ, Wood MJ, Wood CD, Mims ME. Effects of ginger on motion
sickness susceptibility and gastric
function. *Pharmacology* 1991; 42: 111-
120

5. Bliddal H, Rosetzky A, Schlichting P
ym. A randomized, placebo-controlled,
cross-over study of ginger extracts and
ibuprofen osteoarthritis. *Osteoarthritis*
Cartilage 2000; 8: 9-12

6. Altman RD, Marcussen KC. Effects
of a ginger extract on knee pain in pa-
tients with osteoarthritis. *Arthritis*
Rheum 2001; 44: 2531-2538

7. Fulder S, Tenne M. Ginger as an anti-
nausea remedy in pregnancy. The issue
of safety. *HerbalGram* 1996; 38: 47-50

8. Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U. Ginger treatment of hyper-
emesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynaecol*
Reprod Biol 1991; 38: 19-24

9. Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R. Ginger for nausea and vomiting in
pregnancy: randomized, double-masked,
placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol*
2001; 97: 577-582

10. Jewell D, Young G. Interventions for
nausea and vomiting in early pregnancy
(Cochrane review). The Cochrane libra-
ry, Issue 1, 2002. Oxford: Update
Software (tehty 16.4.1998)

11. Ernst E, Pittler MH, Stevenson C, White A, Eisenberg D. (toim.) The Desk-
top Guide to Complementary and Alter-
native Medicine. Mosby, 2001

12. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. *Herbal Medicines*. 2nd ed. Pharma-
ceutical Press 2002

13. Wilkinson JM. Effect of ginger tea
on the fetal development of Sprague-
Dawley rats. *Reprod Toxicol* 2000; 14:
507-512

14. Vaes LP, Chyka PA. Interactions of
warfarin with garlic, ginger, ginkgo or
ginseng: nature of the evidence. *Ann*
Pharmacother 2000; 34: 1478-1482

15. Marcus DM, Suarez-Almazor ME. Is
there a role for ginger in the treatment
of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;
44: 2461-2462

16. Little CV, Parsons T, Logan S. Her-
bal therapy for treating osteoarthritis
(Cochrane review). The Cochrane libra-
ry, Issue 1, 2002. Oxford: Update
Software (tehty 1.6.2000)

Inkiväärin juurta on Kiinassa ja muualla Aasiassa käytetty tuhansia vuosia mausteena ja lääkkeenä. Se on suosittu rohdos perinteisessä kiinalaisessa ja intialaisessa (*Ayurveda*) lääketieteessä. Euroopassa inkiväärin juurta sisältäviä tuotteita on aktiivisesti markkinoitu 1980-luvulta alkaen 'luonnollisena' pahoinvointi- ja nivelkipulääkkeenä. Laadukkaita ihmisillä tehtyjä tutkimuksia inkiväärin tehosta on vähän, ja tutkimustulokset ovat olleet ristiriitaisia (2,15). Cochrane-yhteistyön julkaisemassa katsauksessa nivelrikon kasviperäisistä hoitovaihtoehtoista ei myöskään mainita inkiväärin juuriuutetta (16).

Inkiväärin juurivalmisteita on suositettu turvallisena vaihtoehtona raskauden aikaisen ja leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon. Koska kumpaankin käyttöön liittyy useita tutkimattomia näkökohtia, kuten valmisteiden mahdolliset sikiövaikutukset ja mahdolliset yhteisvaikutukset leikkauksessa käytettyjen lääkkeiden kanssa, rohdosta ei tule näissä tilanteissa toistaiseksi käyttää.